

SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION

Publication number: JP5201858
Publication date: 1993-08-10
Inventor: MOROI,MASAMI; NAKAJIMA,YOICHI; IMAMORI,
KATSUJI; IWASA,AKIRA
Applicant: SS PHARMACEUTICAL CO
Classification:
International: A61K31/135; A61K31/137; A61K31/375; A61K47/12;
A61P11/08; A61P11/14; A61K31/135; A61K31/137;
A61K31/375; A61K47/12; A61P11/00 (IPC1-7)
A61K31/135; A61K31/375; A61K47/12
European:
Application number: JP19920014193; 19920129
Priority number(s): JP19920014193; 19920129

[Report a data error here](#)**Abstract of JP5201858**

PURPOSE: To provide a stable solid pharmaceutical preparation causing no discoloration, containing, as active ingredients, ascorbic acid (salt), ephedrine-type alkaloid, and organic acid.
CONSTITUTION: The objective solid pharmaceutical preparation containing, as active ingredients, (A) 0.5-50wt.% of ascorbic acid or its salt, (B) 0.1-10wt.% of an ephedrine-type alkaloid (e.g. ephedrine hydrochloride), and (C) 0.5-50wt.% of an organic acid selected from dibasic acids and oxy acids (e.g. succinic acid). This pharmaceutical preparation can be obtained by formulating the above active ingredients with, according to the purpose, as the case may be, antipyretic/analgesic ingredient(s), anti-histamine ingredient, antitussive ingredient, expectorant ingredient, caffeine(s), vitamin(s), crude drug, or excipient, into tablets, granules, powder(s) through conventional process. So far, formulation of both ascorbic acid and ephedrine-type alkaloid has caused pharmaceutical preparation's discoloration, leading to a drawback of impairing such preparation's commodity value; however, it has been found that a specific organic acid has discoloration-preventive activity.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-201858

(43)公開日 平成5年(1993)8月10日

(51)Int.Cl. ⁵ A 61 K 31/135	識別記号 A C F A C G	府内整理番号 8413-4C 7252-4C J 7433-4C	F I	技術表示箇所
31/375 47/12				

審査請求 未請求 請求項の数2(全4頁)

(21)出願番号 特願平4-14193	(71)出願人 000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
(22)出願日 平成4年(1992)1月29日	(72)発明者 諸井 政己 千葉県八千代市大和田44-12 (72)発明者 中嶋 洋一 千葉県習志野市東習志野4-1-10 (72)発明者 今森 勝美 千葉県四街道市下志津新田2521-86 (72)発明者 岩佐 曜 千葉県四街道市鹿渡886-16 (74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外2名)

(54)【発明の名称】 固形製剤

(57)【要約】

【構成】 アスコルビン酸又はその塩、エフェドリン型アルカロイド、並びに二塩基酸及びオキシ酸より選ばれる1種又は2種以上の有機酸を含有する固体製剤。

【効果】 アスコルビン酸又はその塩とエフェドリン型アルカロイドとを含有しながらも変色しない。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスコルビン酸又はその塩、エフェドリン型アルカロイド、並びに二塩基酸及びオキシ酸より選ばれる1種又は2種以上の有機酸を含有する固体製剤。

【請求項2】 有機酸の含有量が、0.5～5.0重量%である請求項1記載の固体製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アスコルビン酸又はその塩とエフェドリン型アルカロイドとを有効成分として含有する安定で変色しない固体製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 エフェドリン型アルカロイドは気管支拡張作用、鎮咳作用等を有し、特に感冒薬においては鎮咳成分として広く配合されている。一方、アスコルビン酸又はその塩は、ビタミンとして、あるいは酸化防止剤として広く使用されてきたが、最近感冒薬中に配合される例が増加している。しかしながら、アスコルビン酸類とエフェドリン型アルカロイドの双方を配合すると、製剤が変色してしまうという問題があった。例えば、塩酸メチルエフェドリンは淡黄緑色に、塩酸フェニルプロパノールアミンは赤色に変色てしまい、商品価値をなくしてしまうという欠点があった。

【0003】 即ち、アスコルビン酸又はその塩とエフェドリン型アルカロイドの配合された固体製剤の製造時、アスコルビン酸又はその塩とエフェドリン型アルカロイドの溶媒練合による接触により変色を発生し、配合成分又は製造設備からの金属類(Na, Ca, Fe等)の存在が変色を増強し、さらに、抗ヒスタミン成分、他の鎮咳成分、去痰成分、カフェイン類などの含窒素成分の存在が変色を増強するという欠点があった。

【0004】 このため、すでに上市されているアスコルビン酸又はその塩とエフェドリン型アルカロイドとを配合した製剤は、さらに、生薬や漢方エキス等の濃色の成分を加えて褐色の製剤としたり、2成分を顆粒分けしたり、多層錠とすることが行なわれている。しかし、これらの方法は変色を根本的に防止するものではない。

【0005】 一方、医薬品及び食品の変色を防止する一般的な従来技術としては、 α 澱粉を添加しアセチルサリチル酸の変色を防止する方法(特開昭55-51017号公報)、シクロデキストリンを変色防止剤として用いる方法(特開昭59-205958号公報、特開昭59-205932号公報、特開昭61-122219号公報、特開昭62-19051号公報、特開平1-257453号公報、特開平1-287042号公報、特開平2-16932号公報、特開平3-100065号公報)、アスコルビン酸又はその塩を変色防止剤として用いる方法(特開昭55-118344号公報、特開昭57-189634号公報、特開昭61-67440号公報、特開平2-215340号公報、特開平2-29150号公報)

10

20

30

40

50

226号公報)などが知られているが、いずれもアスコルビン酸類とエフェドリン型アルカロイドによる変色を防止することはできないものである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明の目的は、アスコルビン酸類及びエフェドリン型アルカロイドを含みながらも変色せず、一顆粒製剤等の剤型が可能な固体製剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 斯かる実情に鑑み、本発明者は銳意研究を重ねた結果、アスコルビン酸が変色因子であることから酸性物質は全て変色因子と考えられていたが、意外にも特定の有機酸に変色防止効果があることを見い出し、本発明を完成した。

【0008】 即ち本発明は、アスコルビン酸又はその塩、エフェドリン型アルカロイド、並びに二塩基酸及びオキシ酸より選ばれる1種又は2種以上の有機酸を含有する固体製剤を提供するものである。

【0009】 本発明に用いるアスコルビン酸又はその塩としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム等が挙げられる。これらの配合量は目的、剤形にもよるが、0.5～5.0重量%(以下、単に「%」で示す)とすることが好ましい。

【0010】 また、エフェドリン型アルカロイドとしては、塩酸エフェドリン、dl-塩酸メチルエフェドリン、1-塩酸メチルエフェドリン、dl-メチルエフェドリンサッカリン塩及び塩酸フェニルプロパノールアミン等が挙げられ、配合量としては0.1～10%とすることが好ましい。

【0011】 本発明に用いる二塩基酸及びオキシ酸から選ばれる有機酸としては、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アジピン酸等が挙げられ、これらは1種又は2種以上を混合して用いてもよく、配合量は0.5～5.0%、特に1～2.0%が好ましい。この配合量が0.5%未満であると、製剤の変色が十分に防止できず、5.0%を超えて配合しても無駄であり、いずれも好ましくない。

【0012】 本発明の固体製剤は、上記必須成分の他、目的に応じて解熱鎮痛成分、抗ヒスタミン成分、他の鎮咳成分、去痰成分、カフェイン類、ビタミン、生薬、制酸剤、賦形剤を配合することができ、常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤等とすることができます。なお、本発明に用いる上記有機酸の配合方法は、特に限定されないが、例えば、水又はノルエタノールの混液に有機酸を溶解し、これを造粒時練合液として用い、配合する方法、有機酸の結晶を粉碎し、直接配合する方法等が挙げられる。

【0013】

【発明の効果】 本発明の固体製剤は、アスコルビン酸又はその塩とエフェドリン型アルカロイドを含有しながら

も変色が起こらない。従って一顆粒製剤及び一層の錠剤等とすることも可能となる。

* 【0014】

(処方)

アセトアミノフェン	20
マレイン酸クロルフェニラミン	0.167
リン酸ジヒドロコデイン	0.533
dL-塩酸メチルエフェドリン	1.333
アスコルビン酸カルシウム	11.111
無水カフェイン	1.667
カルボキシメチルセルロース	11.111
ヒドロキシプロピルセルロース	0.889
精製白糖	51.189
クエン酸	2
香料	微量

【0015】(製法)アセトアミノフェン、マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、dL-塩酸メチルエフェドリン、アスコルビン酸カルシウム、無水カフェイン、カルボキシメチルセルロース及び精製白糖を秤取し均一に混合した後、50%エタノール溶液にクエン酸及びヒドロキシプロピルセルロースを溶解した※20

(処方)

リン酸ジヒドロコデイン	1
塩酸フェニルプロパノールアミン	3
無水カフェイン	9
アスコルビン酸	16.667
カルボキシメチルセルロース	16.667
ヒドロキシプロピルセルロース	1
乳糖	47.666
酒石酸	5
香料	微量

【0017】(製法)リン酸ジヒドロコデイン、塩酸フェニルプロパノールアミン、無水カフェイン、アスコルビン酸、カルボキシメチルセルロース、乳糖及び酒石酸の粒径300μm以下の粉碎末を秤取し、均一に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液★

(処方)

アセトアミノフェン	20
マレイン酸クロルフェニラミン	0.167
リン酸ジヒドロコデイン	0.533
dL-塩酸メチルエフェドリン	1.333
アスコルビン酸カルシウム	11.111
無水カフェイン	1.667
カルボキシメチルセルロース	11.111
ヒドロキシプロピルセルロース	0.889
精製白糖	53.189
香料	微量

(製法)実施例1同様に操作し、顆粒剤を得た。

(処方)

リン酸ジヒドロコデイン	1
塩酸フェニルプロパノールアミン	3

【0019】比較例2

* 【実施例】実施例1

顆粒剤：
(%)

アセトアミノフェン	20
マレイン酸クロルフェニラミン	0.167
リン酸ジヒドロコデイン	0.533
dL-塩酸メチルエフェドリン	1.333
アスコルビン酸カルシウム	11.111
無水カフェイン	1.667
カルボキシメチルセルロース	11.111
ヒドロキシプロピルセルロース	0.889
精製白糖	51.189
クエン酸	2
香料	微量

※液及び50%エタノール溶液を加えて練合したものを押出造粒機(不二パウダル製EXR-60型0.8mmスクリーン)にて造粒し、50℃で乾燥し篩過整粒し、香料を添加混合後、スティック包装して顆粒剤を得た。

【0016】実施例2 顆粒剤：

リン酸ジヒドロコデイン	1
塩酸フェニルプロパノールアミン	3
無水カフェイン	9
アスコルビン酸	16.667
カルボキシメチルセルロース	16.667
ヒドロキシプロピルセルロース	1
乳糖	47.666
酒石酸	5
香料	微量

★及びエタノールを加えて練合したものを押出造粒機(不二パウダル製EXR-60型0.8mmスクリーン)にて造粒し、50℃で乾燥し篩過整粒し、香料を添加混合後、スティック包装して顆粒剤を得た。

【0018】比較例1 顆粒剤：

アセトアミノフェン	20
マレイン酸クロルフェニラミン	0.167
リン酸ジヒドロコデイン	0.533
dL-塩酸メチルエフェドリン	1.333
アスコルビン酸カルシウム	11.111
無水カフェイン	1.667
カルボキシメチルセルロース	11.111
ヒドロキシプロピルセルロース	0.889
精製白糖	53.189
香料	微量

アセトアミノフェン	20
マレイン酸クロルフェニラミン	0.167
リン酸ジヒドロコデイン	0.533

5	6
無水カフェイン	9
アスコルビン酸	16.667
カルボキシメチルセルロース	16.667
ヒドロキシプロピルセルロース	1
乳糖	52.666
香料	微量

(製法) 実施例2同様に操作し、顆粒剤を得た。

【0020】試験例1

実施例1～2及び比較例1～2で得られた顆粒の変色について試験を行なった。試験はアルミ包材でスティック 10 包装したものを、50℃の雰囲気下に1箇月放置し、変色を色差計（日本電色工業製・Σ80型）で測定し、行なった。

【0021】この結果比較例1及び2のものは製造時の乾燥の時点で変色が発生した（標準白板と比較して ΔE 20～30）。尚、実施例1及び2は ΔE が3～5であった。一方、実施例1及び2のものは、4℃で保管した同じものと比較して実施例1は ΔE が7、実施例2は ΔE が8であり変色は少なかった。以上の試験結果より、本発明の固形製剤は変色が少ないことが判る。